

REVIEW: VALIDASI PEMBERSIHAN (CLEANING VALIDATION)**Nadiatul Khaira. Y*, Sandra Megantara**

Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

Jalan Raya Bandung-Sumedang, Km 21, Jatinangor, 45363

Email: nadiatul15001@mail.unpad.ac.id , s.megantara@unpad.ac.id

Diserahkan 13/05/2020, diterima 10/08/2020

ABSTRAK

Industri farmasi harus melakukan validasi proses pembersihan untuk memastikan kepatuhan terhadap peraturan. Pembersihan dan validasi pembersihan merupakan kegiatan untuk mencegah risiko terjadinya kontaminasi yang dapat membahayakan pasien. Tujuan dari kegiatan validasi pembersihan adalah membuktikan efektivitas dan konsistensi dari serangkaian proses pembersihan pada peralatan produksi. Proses pembersihan yang kurang tepat dapat meningkatkan peluang terjadinya risiko buruk pada produk. Sehingga validasi pembersihan merupakan kegiatan yang penting karena berkaitan dengan mutu produk yang dihasilkan. Artikel ini akan membahas secara singkat terkait validasi dan pentingnya serta beberapa aspek yang berkaitan dengan validasi pembersihan.

Kata Kunci: Validasi Pembersihan, Kontaminasi, Bahan Pembersih, *Swab Sampling*, *Rinse Sampling***ABSTRACT**

The pharmaceutical industry must validate the cleaning process to ensure compliance with regulations. Cleaning and validation of cleaning is an activity to prevent the risk of contamination that can endanger the patient. The purpose of the cleaning validation activity is to prove the effectiveness and consistency of the cleaning process series on the production equipment. Improper cleaning process can increase the chance of a bad risk to the product. So that cleaning validation is an important activity because it is related to the quality of the product produced. This article will briefly discuss validation and its importance as well as some aspects related to cleaning validation.

Keywords: *Cleaning Validation, Contamination, Agent Cleaning, Swab Sampling, Rinse Sampling***PENDAHULUAN**

Pembersihan merupakan proses menghilangkan kotoran, bekas, atau sesuatu yang dapat menimbulkan masalah dari setiap barang, peralatan, dan area. Sedangkan validasi merupakan bukti terdokumentasi yang dapat menjamin bahwa suatu proses akan secara konsisten dapat menghasilkan produk yang memenuhi persyaratan yang telah ditentukan. Pembersihan peralatan dan area produksi merupakan suatu kebutuhan penting di industri farmasi. Proses pembersihan yang tidak tepat dapat menyebabkan terjadinya kontaminasi dan kontaminasi silang. Kontaminasi silang dapat

menimbulkan kerusakan pada produk farmasi. Sumber kontaminasi dapat berasal dari bahan farmasi aktif yang digunakan pada proses produksi sebelumnya seperti bahan baku, bahan pembersih dan partikel debu (Ashgarian *et al*, 2014).

Salah satu tujuan dari penerapan Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) adalah mencegah terjadinya kontaminasi dan kontaminasi silang. Oleh karena itu, dibutuhkan suatu metode pembersihan yang tepat agar menghindari kemungkinan kontaminasi dan kontaminasi silang. Suatu metode pembersihan yang dibuat harus tervalidasi, sehingga kegiatan

Volume 18 Nomor 2

tersebut dikenal dengan validasi pembersihan (CPOB, 2018; Lodhi *et al*, 2014). Validasi pembersihan merupakan bukti terdokumentasi dengan jaminan kepastian yang tinggi bahwa seseorang dapat melakukan proses pembersihan sistem atau peralatan secara konsisten dengan metode tertulis untuk mencapai batas yang telah ditentukan atau dapat diterima (Kumar *et al*, 2012). Adapun tujuan dilakukan validasi pembersihan yaitu untuk memverifikasi kemampuan metode pembersihan dalam menghilangkan residu produk sebelumnya, pengawet atau agen pembersih dan kontaminan mikroba (Ashgarian *et al*, 2014). Review artikel ini bertujuan untuk memberikan informasi terkait aspek yang berkaitan dengan validasi pembersihan yang dilakukan diindustri farmasi.

PEMBAHASAN*Pentingnya Validasi Pembersihan*

Pembersihan pada permukaan yang sulit dijangkau merupakan salah satu pertimbangan dalam validasi peralatan. Validasi pembersihan peralatan di fasilitas API sangat penting karena kontaminasi silang dalam salah satu bentuk sediaan farmasi akan menimbulkan banyak masalah. Oleh karena itu, penting untuk melakukan evaluasi *step by step* dari proses API untuk menentukan cara yang paling praktis dan efisien untuk memantau efektivitas proses pembersihan. Berikut alasan pentingnya melakukan validasi pembersihan di industri farmasi:

1. Memenuhi kebutuhan pelanggan karena memastikan kemurnian dan keamanan produk.
2. Merupakan persyaratan peraturan dalam pembuatan produk Bahan Farmasi Aktif.

3. Menjamin kualitas proses melalui kontrol dan kepatuhan internal.

(Prabu L., *et al*, 2010).

Metode atau prosedur pembersihan yang sudah tervalidasi dapat digunakan untuk melakukan proses pembersihan untuk memenuhi kriteria atau persyaratan yang diminta. Jangka waktu metode pembersihan tersebut tervalidasi harus dijustifikasi oleh industri farmasi. Validasi pembersihan tidak selalu dilakukan disetiap proses pembersihan berlangsung. Namun terdapat beberapa kondisi yang mengharuskan dilakukannya validasi kembali sebelum jangka waktu tervalidasinya suatu prosedur pembersihan habis. Berikut kondisi-kondisi yang membutuhkan kegiatan validasi pembersihan:

1. Kualifikasi awal dari proses atau peralatan
2. Perubahan kritis dalam prosedur pembersihan
3. Perubahan kritis dalam formulasi
4. Perubahan signifikan dalam formulasi
5. Perubahan dalam proses pembersihan
6. Perubahan agen pembersih

(Murthy and Chitra, 2013).

Jenis Kontaminasi

Salah satu tujuan dilakukannya validasi pembersihan adalah untuk mencegah terjadinya kontaminasi dan kontaminasi silang. Berikut jenis kontaminasi yang dapat terjadi pada peralatan atau area produksi (Kathiresan, 2010; Prabu L., *et al*, 2010):

1. Kontaminasi silang dengan bahan aktif

Terjadinya kontaminasi dari satu batch produk dengan bahan aktif dari hasil produksi sebelumnya merupakan tingkat kontaminasi yang tidak dapat ditoleransi. Hal ini dikarenakan dapat menyebabkan

Volume 18 Nomor 2

masalah yang timbul pada konsumen atau pasien, selain itu tingkat kemungkinan terjadinya interaksi yang cukup signifikan secara klinis antara bahan aktif cukup tinggi.

2. Kontaminasi dengan bahan atau senyawa yang tidak diinginkan

Penggunaan rutin dari alat, bahan atau senyawa yang digunakan dalam pemeliharaan atau pembersihan peralatan seperti pelumas, bahan pembersih kimia, sikat, kain, dan lainnya memiliki potensi kontaminasi terhadap peralatan.

3. Kontaminasi mikroba

Kondisi pemeliharaan, pembersihan, dan penyimpanan dapat memberikan kesempatan bagi organisme mikro untuk berkembang biak di dalam peralatan.

Karakterisasi Peralatan

Validasi pembersihan tidak hanya menghilangkan residu tetapi juga memberikan jaminan bahwa peralatan yang digunakan selama proses telah dibersihkan ke tingkat yang dapat diterima. Untuk menilai suatu peralatan dapat dibersihkan atau tidak, perlu dilakukan karakterisasi agar desain fitur peralatan dapat diketahui dengan baik. Karakterisasi peralatan secara tidak langsung dapat membantu proses validasi pembersihan, diantaranya (Lodhi *et al*, 2014):

1. Menghasilkan prosedur pembersihan yang lebih efektif dengan mengetahui tantangan pembersihan dan memastikan bahwa peralatan ditangani dengan metode yang digunakan.
2. Mengidentifikasi lokasi yang sulit dibersihkan sehingga mempermudah penentuan lokasi pengambilan sampel.

3. Material target konstruksi yang termasuk dan tidak dalam studi sampling.
4. Mengisolasi bahan yang akan dibuang di akhir proses atau didedikasikan untuk satu produk
5. Memastikan semua bahan konstruksi kompatibel dengan bahan pembersih.
6. Mengetahui luas permukaan yang kontak dengan produk .
7. Mengkonfirmasi bentuk dan kapasitas yang sama untuk tujuan pengelompokan peralatan.

Pengelompokan Produk dan Pengelompokan Peralatan

Pengelompokan produk dan pengelompokan peralatan merupakan metode dimana produk atau peralatan dianggap setara untuk tujuan validasi pembersihan. Pengelompokan dilakukan untuk mempermudah studi validasi pembersihan atau mengurangi sebagian kemungkinan studi produk dan peralatan yang mungkin harus dilakukan. Saat melakukan pengelompokan produk, semua produk harus diproduksi dari sekelompok peralatan yang sama, dibersihkan dengan agen yang sama, dan dibersihkan dengan prosedur pembersihan yang sama. Pertimbangan lain untuk pengelompokan produk meliputi tingkat resiko pasien yang serupa, formulasi serupa, dan proses pembuatan yang serupa.

Saat melakukan pengelompokan peralatan, semua peralatan harus digunakan untuk menghasilkan produk yang sama, dibersihkan dengan agen pembersih yang sama, dan metode pembersihan yang sama. Adapun pertimbangan pengelompokan peralatan meliputi kesetaraan dalam hal posisi atau peran dalam proses produksi, memiliki fungsional dan

Volume 18 Nomor 2

desain yang serupa (Lodhi *et al*, 2014; Murthy and Chitra, 2013).

Cleaning agent

Sifat-sifat agen pembersih yang digunakan dalam proses pembersihan diantaranya yaitu tidak mendegradasi produk, kompatibel dengan peralatan, tidak menyebabkan bahaya pada lingkungan, tidak menjadi kontaminan pada produk, tidak mudah dihapus, mudah tersedia dan tidak beracun. Berikut contoh pelarut yang dapat digunakan (Govind *et al*, 2018):

1. Air yang dikombinasi dengan surfaktan
2. Pelarut organik seperti aseton, metanol, etil asetat
3. Larutan natrium lauril sulfat atau natrium dodesil sulfat
4. Pelarut khelat seperti etilen diamin tetra acetic acid, asam nitrilo triasetat, natrium heksa meta fosfat atau basa natrium hidroksida, dan kalium hidroksida.
5. Larutan asam seperti asam glikolat, asam sitrat dan lainnya
6. Oksidan seperti natrium hipoklorida dan hidrogen peroksida

Kriteria Penerimaan atau Limit calculation

Residu atau sisa produk saat dilakukan proses validasi pembersihan harus memenuhi kriteria penerimaan yang telah ditentukan. Berikut kriteria yang harus dipenuhi (Ashgarian *et al*, 2014):

1. Kriteria dosis. Tidak lebih dari 0,1% dari dosis terapi normal produk apapun akan muncul pada dosis harian maksimum dari produk selanjutnya.

2. Kriteria 10 ppm. Tidak lebih dari 10 ppm produk apapun akan muncul pada produk lain.
3. Kriteria visual. Tidak ada jumlah residu yang terlihat pada peralatan setelah prosedur pembersihan dilakukan.

Prosedur Pembersihan

Prosedur pembersihan tertulis untuk setiap peralatan dan proses harus disiapkan. Dalam menentukan prosedur pembersihan yang optimal untuk peralatan penting untuk melakukan evaluasi secara rinci terkait residu produk yang akan dihilangkan, bahan pembersih yang tersedia dan teknik pembersihan. Berikut parameter yang harus dipertimbangkan selama membuat prosedur pembersihan (Payal *et al*, 2011):

1. Parameter peralatan
 - a. Identifikasi peralatan yang akan dibersihkan
 - b. Area yang sulit dibersihkan
 - c. Properti bahan
 - d. Kemudahan pembongkaran
 - e. Mobilitas
2. Residu yang harus dibersihkan
 - a. Limit pembersihan
 - b. Kelarutan residu
 - c. Lamanya *campaign*
3. Parameter bahan pembersih
 - a. Bahan yang biasa digunakan dalam proses
 - b. Sifat kelarutan
 - c. Pertimbangan lingkungan
 - d. Pertimbangan kesehatan dan keamanan
4. Teknik pembersihan
 - a. Pembersihan manual
 - b. CIP (*clean in place*)
 - c. COP (*clean out of place*)

Volume 18 Nomor 2

- d. Pertimbangan waktu
- e. Jumlah siklus pembersihan

Teknik Sampling

Dalam proses validasi pembersihan, teknis pengambilan sampel harus diperhatikan. Berikut teknik sampling yang dapat digunakan untuk mengumpulkan sampel dari peralatan (Payal *et al*, 2011; Lodhi *et al*, 2014):

1. Swab sampling

Teknis sampling ini juga disebut dengan metode pengambilan sampel permukaan langsung. Metode ini didasarkan pada penghapusan fisik residu pada permukaan peralatan secara langsung setelah dibersihkan dan dikeringkan dengan mengusap menggunakan pelarut. Selanjutnya residu yang terambil dilarutkan dalam pelarut yang sesuai lalu dianalisis dengan metode analitik sensitivitas tinggi. Keuntungan dari menggunakan teknis ini diantaranya yaitu secara fisik dapat menghilangkan zat yang tidak larut atau kurang larut, dapat diaplikasikan di berbagai permukaan, dan mudah dilakukan. Kekurangan dari teknis ini yaitu kemungkinan adanya serat, teknik tergantung sampel dan sulit diimplementasikan secara kompleks dan besar (Bodavula *et al*, 2012; Florence *et al*, 2013)

2. Rinse sampling

Metode ini mencakup seluaruh area permukaan. Pelarut yang digunakan perlu diperhatikan agar dapat menarik semua residu yang terdapat pada peralatan. Metode ini lebih mudah untuk pengambilan sampel yang lebih besar dari pada *swabbing*. Adapun keuntungan dari metode ini diantaranya yaitu mudah untuk

pengambilan sampel dan memungkinkan pengambilan sampel dari area yang besar. Kerugian dari metode ini yaitu residu tidak didistribusikan secara homogen, tidak mampu mendeteksi lokasi residu, dan volume bilas sangat penting untuk memastikan interpretasi hasil.

Metode Analisis

Ada beberapa metode analisis yang tersedia yang dapat digunakan dalam validasi proses pembersihan. Dasar pemilihan metode analisis diantaranya yaitu harus sangat sensitif untuk menghitung batas kontaminasi, harus cepat dan praktis dilakukan dan metode analisis yang divalidasi harus sesuai dengan ICH, USP, atau acuan yang digunakan. Metode analisis terbagi menjadi 2 yaitu metode spesifik dan non-spesifik. Metode spesifik dapat mendeteksi senyawa spesifik pada kontaminan contohnya HPLC. Sedangkan metode non spesifik adalah metode yang mendeteksi senyawa apapun yang menghasilkan respon contohnya total organic carbon (TOC), pH, dan konduktivitas (Zaheer *et al*, 2011).

Validation Protocol dan Validation Report

Protokol validasi dibuat untuk menjelaskan item dan aktivitas secara rinci dalam studi validasi pembersihan. Perusahaan harus membuat Master Validasi yang mengindikasikan proses pembersihan secara keseluruhan. Protokol validasi pembersihan harus dibuat sebelum dilakukannya proses validasi pembersihan disertai dengan dokumen yang mencakup informasi berikut (Lodhi *et al*, 2014; Parajuli *et al*, 2015):

- a. Latar belakang
- b. Tujuan studi validasi

Volume 18 Nomor 2

- c. Ruang lingkup studi validasi
- d. Penanggung jawab
- e. Prosedur sampling
- f. Metode pengujian
- g. Kriteria keberterimaan
- h. Kontrol perubahan
- i. *Approval of protocol*
- j. Deviasi

Validation report bertujuan untuk menyajikan hasil dan kesimpulan serta mengamankan persetujuan penelitian dari proses validasi pembersihan. Laporan tersebut harus mencakup (Lodhi *et al*, 2014):

1. Kesimpulan tentang penerimaan hasil dan status prosedur yang divalidasi
2. Rekomendasi berdasarkan hasil yang diperoleh selama studi validasi
3. Persetujuan kesimpulan
4. Peninjauan setiap penyimpangan yang terjadi pada protokol
5. Tingkat verifikasi yang sesuai setelah proses validasi

SIMPULAN

Dari ulasan diatas, dapat disimpulkan bahwa validasi pembersihan merupakan proses untuk mendapatkan dokumentasi dengan cukup bukti bahwa prosedur pembersihan yang dilakukan dapat secara efektif dan efisien membersihkan peralatan sehingga memenuhi kriteria yang diterima. Proses pembersihan berkaitan dengan mutu produk farmasi yang dihasilkan sehingga merupakan aktivitas yang penting dan utama. Sehingga setiap industri farmasi perlu memiliki program validasi pembersihan yang efektif untuk memenuhi persyaratan peraturan.

DAFTAR PUSTAKA

- Asgharian R, Mehtapour F, Heydari H A. 2014. Step by Step How to Do Cleaning Validation. *IJPLS* 3345-3366.
- Badan POM. 2018. Cara Pembuatan Obat yang Baik. Jakarta: BPOM RI.
- Bodavula Samba Siva Rao. 2012. Cleaning validation of albendazole tablet 400 mg. *Pharma Innovations*. 1(4): 76-94.
- Florence A Rached I, Valerie M, Isabelle L Bayon, Perrine G P, Magdalena K, Michel F. 2013. Methods for Recovering Microorganisms from Solid Surfaces Used in the Food Industry. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 10(11): 6169–6183.
- Govind, R.P., Kant, A.R.K., and Dheeraj, B. 2018. A review on cleaning validation in phamaceutical industry. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* 8(3): 138-146 ISSN 2250-1177.
- Kathiresan K. 2010. Cleaning validation of acetaminophen tablets. *Rasayan Journal* 3(3): 503-506.
- Kumar V S, Sanjeev T. 2012. Overview of cleaning validation in pharmaceutical manufacturing unit. *International Journal of Advanced Research in Pharmaceutical & Biosciences*. 1(2): 154-164.
- Lodhi B, Padamwar P, Patel A. 2014. Cleaning validation for the pharmaceuticals, cosmetic and neutraceuticals industries. *J. Inno. In Pharma. Bio. Sci* 1 (1), 27-38.
- Murthy, D.N., and Chitra, K. 2013. A Review article on cleaning validation. *Internasional Journal of Pharmaceutical Science and Research* 4(9): 3317-3327.
- Parajuli R, Shrestha S, Lamichane S, Pokhrel P. 2015. A review on pharmaceutical process validation of solid dosage form [Tablets]. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 5(6):1-7.
- Payal, P., N.M. Patel, and P.M. Patel. 2011. An Overview on Cleaning Validation. *International Journal of Pharmaceutical & Biological Archieves* 2 (5): 1332-1336.
- Prabu, S.L., Suriyaprakash T. 2010. Cleaning Validation and its importance in Pharmaceutical Industry. *Pharma Times* Vol 42 No 7: 21-25.

Volume 18 Nomor 2

Zaheer Z, Zainuddin R. 2011. Analytical methods for cleaning validation. *Der Pharm Let.* 3(6): 232-239